

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1920-1921. — N° 159

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

du Liquide Céphalo-Rachidien en Clinique

(RÉACTIONS CHIMIQUES, BIOLOGIQUES, PHYSICO-CHIMIQUES)



THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 22 Février 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Raymond MOYNIER

Né le 23 Juillet 1894, à Lectoure (Gers)



LYON

Imprimerie du SUD-EST

JEAN DEPRELLE, ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1920-1921. — N° 159

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
du Liquide Céphalo-Rachidien en Clinique

(RÉACTIONS CHIMIQUES, BIOLOGIQUES, PHYSICO-CHIMIQUES)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 22 Février 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Raymond MOYNIER

Né le 23 Juillet 1894, à Lectoure (Gers)



LYON

Imprimerie du SUD-EST

JEAN DEPRELLE, ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

1921

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. J. LÉPINE DOYEN
ROQUE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT, POLLOSSON (M).

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{ MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales	{ ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique.....	FABRE
Clinique des maladies des enfants.....	ROLLET
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LÉPINE (I.)
Clinique des maladies des voies urinaires.....	WEILL
Clinique chirurgicale des maladies des enfants.....	POLLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	LANNOIS
Chimie biologique	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	NOVE-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique.....	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Anatomie générale et Histologie.....	MOREAU
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	LATARJET
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	POLICART
Anatomie pathologique	DOYON
Médecine opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée.....	MOURIQUAND
Médecine légale	PAVIOU
Hygiène	VILLARD
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacologie	ETIENNE MARTIN
	COURMONT (P)
	PIC
	FLORENCE A.

PROFESSEURS ADJOINTS

Pathologie externe	VALLAS
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN
Chimie minérale	BARRAL
Accouchements	COMMANDEUR
Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Botanique.....	BRETIN
Embryologie	HOVELACQUE
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	GARIN	DUROUX	CORDIER
BRETIN	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
LERICHE	FROMENT	TRILLAT	FAVRE
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT	MURARD
TAVERNIER	PIERY	FLORENCE G.	BONNET
CADE	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé des fonctions

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. TEISSIER, Président ; ARLOING, Assesseur
MM. CADE et THEVENOT LUCIEN, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA DOULOUREUSE MEMOIRE DU HEROS
DE CHAMPAGNE

A MA MERE

A LA MEMOIRE DE MES CAMARADES TOMBES
AU CHAMP D'HONNEUR

A MON PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TEISSIER

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
ASSOCIÉ NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE MEDECIN-MAJOR DE 1^{re} CLASSE
FOURCADE

PROFESSEUR A L'ÉCOLE DE SANTÉ MILITAIRE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

PREFACE

Avant de commencer ce travail, il nous est un devoir bien agréable à remplir : la plupart des idées que nous allons exposer dans ces pages appartiennent à Monsieur le Médecin-Major Fourcade. Il a eu souvent occasion de nous répéter qu'il les avait puisées dans la fréquentation de notre maître commun le Professeur Teissier, si ouvert et si accueillant à toutes les nouveautés scientifiques. S'il ne les a pas discutées avec lui, du moins en a-t-il trouvé le germe dans son enseignement si fécond. Elles ne sont qu'une application particulière des directives générales que le Professeur Teissier dans ses conversations donne à ceux qui l'approchent avec sa grande bienveillance habituelle. Si elles offrent quelque intérêt, le mérite en revient à ce maître commun dont nous nous honorons d'avoir été l'élève.

Monsieur le Professeur nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Qu'il veuille bien accepter l'hommage de notre respectueuse gratitude.

Qu'il nous soit permis aussi de remercier Monsieur le Médecin-Major Fourcade qui a été pour nous un guide sûr et bienveillant dans l'élaboration de ce travail.

Nous n'oublierons jamais les conseils éclairés que nous prodigua toujours sa grande expérience tant au lit des malades que dans son laboratoire. Qu'il nous laisse dire ici toute l'affection respectueuse et toute la reconnaissance que nous lui conserverons toujours.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

On attribue en général la découverte du liquide céphalo-rachidien à Cotugno en 1764. En réalité, c'est Valsava qui, en 1700, comme le démontre Bilancioni « en tranchant la membrane spinale de la moëlle du chien, « vit s'écouler une once d'un certain liquide en tout « semblable à celui que l'on rencontre dans les articulations ». (1).

A Magendie (1825) revient l'honneur d'en avoir compris toute l'importance physiologique et d'avoir établi l'identité du liquide sous-arachnoïdien et du liquide intraventriculaire.

En 1885 (en Amérique) le Dr Corning chercha pour la première fois à extraire du liquide dans un but thérapeutique. Mais c'est seulement en 1891 que Quincke fit des publications sur la ponction lombaire et le liquide CR. A la suite de ses travaux qui devaient être le point de départ de toutes les recherches ultérieures, le nom de Quincke fut lié à la pratique de la ponction et à

(1) Bilancioni. Policlinico, 13 août 1911.

son application à la clinique ; dès ce moment, le liquide fut considéré comme susceptible de fournir les renseignements les plus utiles sur les tissus au contact desquels il se trouve.

Cette méthode fut étendue plus tard (années 1897 et suivantes) par Widal, Sicard, Ravaut et déjà en 1901 Babinski peut s'exprimer de la façon suivante : « Dès
« maintenant la ponction lombaire apporte au diagnos-
« tic un élément très important et permet de découvrir
« des formes pathologiques que sans elle on n'aurait
« pu soupçonner ».

Les premières recherches sur les variations pathologiques du liquide CR furent d'ordre chimique. Mais leurs difficultés d'exécution et d'interprétation les firent délaissier et bientôt deux méthodes extrêmement fécondes orientèrent les esprits dans des voies qui ouvraient de larges espérances : nous voulons parler de l'examen cytologique et de l'examen bactériologique ou s'affirmèrent la maîtrise et la prédominance de l'école française. Mais sans avoir failli à leurs promesses, ces méthodes trouvèrent leurs limites à l'usage. L'examen bactériologique ne peut pas toujours déceler le germe microbien. L'examen cytologique ne fournit pas constamment des caractéristiques suffisantes et peut parfois être entaché d'erreurs, la répartition des éléments figurés n'étant pas forcément la même en tous les points de la masse liquide (Sicard). De plus, au cours d'une inflammation méningée, la réaction cytologique n'est pas nécessairement la première en date à apparaître.

Le médecin ne pouvait donc se contenter dans tous les cas de ces deux seules méthodes, malgré leur valeur

indiscutable. Il fit donc un nouvel appel à la technique chimique qu'il avait négligée jusqu'alors parce qu'elle exigeait des compétences trop spécialisées. C'est qu'en effet un autre faisceau capital de preuves, un véritable syndrome humoral, est fourni par les variations de la constitution chimique du liquide CR.

L'analyse chimique fut trop longtemps méconnue. Il y a seulement une dizaine d'années, le bilan de nos connaissances chimiques sur le liquide CR ne se composait que de quelques observations isolées et contradictoires, avec une indétermination absolue de la constitution du liquide normal. Ce n'est guère que les recherches si consciencieuses et si détaillées de Mestrezat (1912) qui apportèrent de la précision dans tous ces documents contradictoires.

Cet auteur, après de patientes analyses portant sur 80 liquides de sujets absolument sains et sur plusieurs centaines de liquides pathologiques, nous a appris la composition normale du liquide et ses principales variations. L'expérience a prouvé depuis qu'il n'y avait rien à changer aux chiffres établis par lui.

Enfin des recherches plus récentes ont porté sur les réactions dites « *Biologiques* » (Anticorps et antigènes) et *Physico-chimiques* (précipitations).

L'examen du liquide CR est donc devenu une pratique de clinique très précise et qui a acquis chaque jour une plus grande importance. L'expérience a démontré à quel point tous les caractères du liquide de ponction contribuent à constituer un élément de diagnostic de premier ordre, si bien que l'on a pu dire (Ravaut) : « La

« ponction lombaire est le plus souvent une véritable
« biopsie du système nerveux ».

Nous nous proposons, après un court aperçu anatomique et physiologique sur le liquide normal, de consacrer un chapitre à chacune des recherches : Chimiques, Biologiques, Physico-chimiques et de signaler dans un essai de synthèse, le secours que le médecin peut en attendre pour élucider les problèmes souvent délicats soumis, à son appréciation.

CHAPITRE II

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE

Le liquide CR, dont le rôle est de soutenir, de protéger les centres nerveux et de régulariser la tension intra-cranio-rachidienne, est renfermé dans un système de deux cavités communicantes :

1° Les ventricules, revêtus par l'épendyme, épithélium cubique différencié par places pour former les plexus choroïdes là où il se dispose en inflorescences et repose sur un tissu conjonctif très vascularisé. La surface développée de ces plexus dépasse un mètre carré.

2° Les espaces sous-arachnoïdiens, (entre l'arachnoïde et la pie-mère) limités eux aussi de partout par un épithélium. Ces espaces communiquent avec les lymphatiques extraméningés par les gâines neurales (autour des racines nerveuses) ; ils sont prolongés du côté des centres par les gâines périvasculaires, sans que toutefois le liquide CR participe à la circulation lymphatique dans ces centres (espaces péricellulaires prolongeant les gâines périvasculaires). Les vaisseaux artériels des centres traversent la cavité sous-arachnoïdienne et la pie-mère ; ils ne se distribuent pas à cette dernière et sont isolés partout par un manchon épithélial.

Donc, à l'état normal, le liquide est isolé en tous points des tissus voisins.

Où et comment se forme le liquide ?

Les cas d'hydrocéphalie ventriculaire par obstruction des voies d'écoulement du liquide vers les espaces sous-arachnoïdiens montrent bien l'origine ventriculaire de cette humeur. D'autre part, l'examen histologique des cellules cubiques de l'épithélium de revêtement des plexus choroïdes montre à leur intérieur des formations analogues à celles qui sont contenues dans les cellules glandulaires ; cette constatation nous démontre clairement l'existence d'un processus sécrétoire et il n'est pas douteux que c'est cet épithélium qui élabore le liquide.

D'ailleurs deux autres raisons nous prouvaient cette origine :

1° Nous avons vu que la cavité sous-arachnoïdienne ne contient pas de capillaires.

2° La composition du liquide, que nous étudions plus loin, n'est nullement celle d'un transsudat. C'est un liquide clair, d'une composition chimique déterminée, sans éléments cellulaires normaux ou anormaux, sauf quelques lymphocytes. Ce n'est qu'à l'état pathologique, lorsque s'est créé ce que l'on appelle la « *perméabilité méningée* », que s'ajoute à l'élément sécrété un élément transsudé.

La dure-mère est imperméable de dehors en dedans, mais laisse communiquer la cavité sous-arachnoïdienne avec l'extérieur, ainsi que le prouvent la disparition des albumines des sérums injectés, la disparition rapide des éléments figurés d'une hémorragie. Il y a donc résorp-

tion du liquide, et cette résorption se fait par deux voies : la voie veineuse (gaines périvasculaires) et la voie lymphatique (gaines neurales).

Il résulte de la formation du liquide d'une part, de sa résorption d'autre part, une circulation continuelle des ventricules vers les espaces sous-arachnoïdiens ; grâce à ce mouvement, le liquide peut se renouveler plusieurs fois en 24 heures. Quoiqu'il soit assez difficile de fixer un chiffre, les observations des auteurs concordent pour évaluer sa quantité totale fixe à 130 centimètres cubes ; la quantité renouvelée échappant à toute estimation.

De notre bref exposé on peut conclure qu'il en est pour le liquide CR comme pour toutes les humeurs de l'organisme : il y a un liquide normal type avec une constitution qui tire ses caractéristiques de l'ensemble de ses composants chimiques, biologiques, cytologiques. Mais il arrive à toutes les humeurs de l'organisme de se modifier sous l'influence d'une cause pathologique. C'est fatalement ce qui se produira pour le liquide CR : à l'état pathologique le liquide n'est plus une humeur isolée dans un sac imperméable. Il se crée, dans cette enveloppe, une perméabilité locale limitée aux zones enflammées. Au liquide de composition unique et déterminée, produit de sécrétion, vont s'ajouter d'autres substances qui auront cette fois une origine vasculaire. Ces produits issus des vaisseaux (c'est le processus de toute inflammation), modifieront la teneur du liquide. Les changements seront d'ordre chimique, cytologique, biologique, bactériologique même.

Ces modifications pourront marcher de pair ou au

contraire être dissociées : un liquide peut paraître normal au point de vue cytologique et bactériologique et cependant manifester son état pathologique seulement par une altération chimique ; de même, il peut uniquement traduire ses anomalies par une altération biologique, alors que nos procédés chimiques et physiques ne sont pas encore assez sensibles pour déceler une modification physico-chimique pathologique.

Pour ces raisons, il est souvent nécessaire d'entreprendre méthodiquement sur le liquide CR toute la série d'explorations dont nous disposons actuellement. Elles se corroborent et se prêtent un mutuel appui. De même qu'une découverte isolée n'impose aucune conviction, de même une expertise incomplète peut conduire à une conclusion erronée.

Nous allons maintenant passer successivement en revue divers moyens d'investigations accessibles au clinicien dans l'étude du liquide CR. Nous négligerons de parti pris les recherches cytologiques et bactériologiques qui sont arrivées à des formules presque définitives. Nous aurons surtout en vue les recherches chimiques, les réactions soi-disant biologiques et les réactions de précipitations, dont le champ n'est pas encore entièrement limité et qui permettent l'espoir de glaner quelques résultats intéressants.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES CHIMIQUES

A l'état normal, le liquide CR a une composition chimique bien définie puisque c'est un produit de sécrétion. Mais à l'état pathologique l'imperméabilité du sac endothélial disparaît et il y a issue des éléments du sang dans la cavité sous-arachnoïdienne. La qualité et la quantité de ces éléments transsudés varient avec l'affection envisagée.

CHAPITRE PREMIER

COMPOSITION DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN NORMAL

A la base de toute étude chimique du liquide CR pathologique est la connaissance exacte de sa composition normale. Nous allons donc examiner d'abord les principaux corps que renferme le liquide à l'état d'intégrité absolue. Nous citerons seulement certains éléments peu importants au point de vue du diagnostic, alors que nous insisterons surtout, en même temps que

nous donnerons leur technique de recherche sur les corps chimiques constamment présents, à savoir : l'albumine, le sucre, les chlorures et l'urée.

Albumine

Voici la méthode la plus simple de recherche, celle qui est d'un emploi courant au laboratoire de l'Ecole :

On fait une dilution au $1/10^{\circ}$ du liquide à étudier et on place 1 cm³ environ de cette dilution dans un petit tube à essais. On ajoute quelques gouttes d'acide azotique. S'il se produit un trouble léger, le liquide en question contient 0 gr. 33 d'albumine pour 1000. Si le louche apparaissait avec des dilutions plus fortes ($1/20^{\circ}$) ou plus faibles ($1/5^{\circ}$), la quantité d'albumine serait respectivement de 0 gr. 66 ou 0 gr. 16 pour 1000.

Cette méthode qui n'est peut-être pas la plus précise est cependant suffisante dans la plupart des cas pour le clinicien puisqu'elle permet une évaluation rapide à 0 gr. 16 près.

Un autre bon procédé de dosage est la méthode diaphanométrique. Elle consiste à comparer le trouble obtenu dans deux centimètres cube de liquide par adjonction d'acide, avec une échelle-étalon.

Cette échelle est formée par une série de tubes dans lesquels on a placé des solutions d'albumine de titre variable, précipitées par l'acide azotique. Si on veut une évaluation d'une plus grande précision, il faut employer la méthode de la pesée telle que la recommande Mes-tre-zat :

« Un volume connu de liquide CR est précipité à
« chaud par l'acide trichloracétique puis centrifugé.
« Le liquide est décanté, puis le culot lavé avec 7 ou
« 8 cm³ d'eau distillée ou d'alcool. On centrifuge de
« nouveau. Le culot obtenu est séché à l'étuve et pesé
« au 1/10^e de milligramme. Son poids représente exac-
« tement l'albumine renfermée dans la prise d'essai. »
Cette méthode s'adapte peu malheureusement à un usage courant.

Mentionnons encore la méthode au tube d'Esbach modifié.

D'après les recherches les plus récentes, on peut considérer comme normale une quantité d'albumine de 0 gr. 16 pour 1000.

Glucose

A l'état physiologique le glucose forme la presque totalité du sucre contenu dans le liquide CR. A l'état pathologique le libre accès du sérum sanguin, la présence de galactosides dans la matière cérébrale apportent inévitablement des principes sucrés différents. Dans la pratique on ne se préoccupe pas de faire cette distinction et on dose en bloc toutes les substances sucrées.

Pour cela nous employons la réduction de la liqueur de Fehling : Nous essayons successivement le pouvoir de réduction (précipité rouge brique) de 1 cm³ de liquide sur 1/10^e, 2/10^e, 3/10^e de cm³ de liqueur de Fehling diluée de moitié. La réduction de 1/10^e de cm³ correspond à une quantité de glucose de 0 gr. 25 pour 1000.

Un centimètre cube de liquide normal réduit 2/10^e de

cm³ de liqueur dédoublée, ce qui correspond à une teneur de 0 gr. 50 pour 1000 de glucose.

Chlorures

Nous employons la liqueur de nitrate d'argent à 29 gr. 075 pour 1000, c'est-à-dire la solution usitée pour le dosage des chlorures dans l'urine (Méthode de Mohr). Dans ce procédé qui se fait sur 10 cm³ d'urine, chaque centimètre cube de la solution de nitrate employée correspond à 0 gr. 01 de chlorure. Comme on ne peut toujours opérer sur 10 cm³ de liquide CR, nous diluons la solution de Mohr au 1/5^e ce qui nous permettra d'agir avec seulement 2 centicubes de liquide CR.

Voici comment nous opérons le dosage : nous mettons les 2 cm³ de liquide dans un ballon, nous les colorons avec X gouttes de chromate de potasse jaune et nous ramenons le volume à 50 cm³ avec de l'eau distillée. La solution de nitrate étant placée dans une burette graduée, nous laissons tomber ce réactif goutte à goutte dans le ballon ; il apparaît une coloration rougeâtre qui disparaît en agitant le ballon. La réaction est terminée quand cette coloration persiste, car le chromate d'argent rouge ainsi formé prouve que tous les chlorures ont été transformés en chlorures d'argent. Le chiffre lu sur la burette indique la quantité de chlorures en grammes. Cette quantité est de 7 grammes dans les liquides normaux.

Urée

L'urée se recherche dans le liquide CR par la méthode classique de l'uréomètre et de l'hypobromite de soude.

La valeur normale de l'urée est de 0 gr. 06 pour 1000.

Voici les autres corps que peut contenir normalement le liquide :

Phosphore (P 205).....	0 gr. 03
Phosphates.....	0 gr. 01
Soufre.....	0 gr. 05
Sulfates.....	0 gr. 01
Soude.....	4 gr. 34
Potasse.....	0 gr. 25

Mais pour leur dosage, l'intervention d'un chimiste qualifié est absolument nécessaire, et le médecin, même spécialisé dans les travaux de laboratoire ne peut avoir la prétention de le suppléer. D'ailleurs, comme ce sont jusqu'à présent des recherches exceptionnelles et comme les variations des proportions de ces corps n'ont pas encore reçu d'interprétation clinique certaine, elles offrent moins d'intérêt pour le moment. Nous nous contenterons donc de mentionner que peut-être plus tard, grâce à des perfectionnements de technique, elles trouveront leur application et leur utilité.

CHAPITRE II

VARIATIONS DE COMPOSITION DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

A l'état pathologique, la composition chimique du liquide est altérée, soit par fonctionnement defectueux des plexus choroïdes, soit surtout par suite de la perméabilité de dehors en dedans des méninges malades. Ces modifications se montrent naturellement dans toutes les affections *locales* du système nerveux, mais aussi dans toutes les affections générales intéressant tout l'organisme.

On peut donc distinguer deux grandes causes perturbatrices :

1° Les altérations du contenu et des parois contenant (traumatismes inflammations).

2° Les remaniements qui s'opèrent dans le milieu intérieur (infections, intoxications).

Une réaction très simple permet de se rendre compte de prime abord si un liquide CR est normal ou pathologique : On fait agir sur 1 c. c. de liquide, 1 c. c. d'une solution de permanganate de potasse à 1/1000. Si le liquide est pathologique, il se produit une teinte jaune paille. La réaction est forte si cette coloration est to-

tale au bout de deux minutes, faible si elle a lieu seulement en 4 minutes.

Variations de l'albumine

Le taux de l'albumine est l'élément d'analyse chimique qui a la plus grande valeur. Dans beaucoup de cas la modification pathologique porte sur ce seul élément et cela seul permet parfois de décider d'un diagnostic dans un cas litigieux.

L'albumine *en excès* en dehors d'une origine hémorragique ou thérapeutique (injection de sérum) ne peut avoir qu'une cause inflammatoire. Chaque fois qu'il y a inflammation des centres ou de leurs enveloppes, le taux de l'albumine s'élève. Cette « hyperalbuminorachie » résulte d'une transsudation sérique, que l'inflammation soit aiguë (2 grammes pour 1000) ou chronique (1 gramme pour 1000) ou dérive d'une infection générale ou d'une intoxication (au-dessous de 1 gram.).

Cette augmentation du taux albumineux n'est pas nécessairement parallèle à l'augmentation du contenu cellulaire (lymphocytes ou polynucléaires) du liquide CR. Elle acquiert donc une très grande valeur surtout dans le cas de dissociation.

L'hypoalbumine peut être considérée comme un signe de lésion légère des plexus : à un faible degré d'intoxication, les plexus montreraient de la congestion et un hyperfonctionnement, le liquide formé étant normal en composés salins. L'hypoalbumine proviendrait ainsi de la dilution de la quantité normale d'albumine.

Globulines

L'albumine du liquide CR est un mélange de sérine et de globulines. A l'état de traces seulement dans l'albumine du liquide normal, les globulines peuvent augmenter dans certains états pathologiques (méningites chroniques). C'est pourquoi on a eu l'idée de déterminer dans un but de diagnostic, l'augmentation de la globuline par des réactions précises. Quoique l'école française n'ait pas attaché grande importance à ces recherches, nous décrirons les techniques les plus connues, très usitées en Allemagne.

Réaction de Nonne-Appelt (Phase I). — On se sert, comme réactif, d'une solution saturée de sulfate d'ammoniaque à chaud. On mélange dans un tube à essai parties égales de liquide CR et de réactif. Les globulines sont précipitées et on distingue plusieurs degrés à la réaction d'après l'intensité du trouble obtenu : opalescence, trouble, précipitation.

Réaction de Pandy (1). — Le réactif est une solution à 6,66 % d'acide phénique. On met dans un tube à essai 1 cm³ de réactif et on laisse tomber une goutte de liquide CR. Il se produit rapidement un trouble d'intensité variable que l'on peut classer comme dans la réaction précédente. Cette méthode est très recommandable puisqu'elle n'exige qu'une très petite quantité de liquide CR.

On verra au chapitre suivant le résultat de nos expériences personnelles sur cette réaction.

(1) Neurolog-Zentralblatt 1910, page 915.

Réaction de Noguchi. — On fait cette réaction de la manière suivante : à 0 cm³ 1 de liquide, on mélange dans un tube o c. c. 5 d'une solution d'acide butyrique à 10 % et on porte à l'ébullition. On ajoute o c. c. 1 de lessive de soude à 4 %. Le liquide normal reste inaltéré. Si la réaction est positive, on a au bout de trois heures un précipité granuleux.

Réaction à la Ninkhydrine

Mentionnons pour finir une réaction qui permettrait de différencier la méningite tuberculeuse des autres affections où il y a aussi augmentation de l'albumine. (Nous devons confesser que nous n'en avons pas l'expérience) :

1/2 centimètre cube de liquide, on ajoute o c. c. 1 d'une solution de Ninhydrine (hydrate de tricétohydridene) à 1 % et on porte à l'ébullition. Si la réaction est positive, on obtient une coloration bleue.

(Nobel. Münch. Med. Wöch., 1915, n° 29).

Variations du sucre

L'hypoglycosie est très marquée dans les méningites aiguës (o gr. 15), moindre dans les cas chroniques (o gr. 40) et dans les épanchements de sang dans la cavité sous-arachnoïdienne.

Mécanisme : L'hypoglycosie résulte de la consommation du glucose par les éléments microbiens, les éléments cellulaires enflammés ou les éléments figurés diaprésés.

Le glucose *est augmenté* au contraire : dans le diabète (plus d'un gramme), dans les infections généralisées et les intoxications, dans quelques affections nerveuses faisant épine irritative. Cette hyperglycorachie résulte de la congestion des méninges et de la diffusion du sucre sanguin au niveau des vaisseaux pie-mériens. On l'a signalée notamment avec une grande constance dans l'encéphalite léthargique.

Variations des chlorures

La baisse des chlorures tient :

1° A la perméabilité anormale créée par toute inflammation méningée : les taux en chlorures du sang et du liquide tendent à s'égaliser au niveau des lésions. La diminution peut aller jusqu'à 5 grammes dans les méningites aiguës.

2° A la diminution de minéralisation du milieu intérieur, dans les maladies fébriles par exemple.

Une augmentation des chlorures indique toujours une rétention sanguine parallèle, une imperméabilité rénale par conséquent. Elle incite donc à une exploration des fonctions rénales.

Variations de l'urée

L'augmentation de l'urée est liée à l'augmentation du taux sanguin. C'est un témoin de l'urémie sans préjuger de la nature de celle-ci. Cette augmentation de l'urée se rencontre donc dans les états méningés condition-

nés par une affection rénale intercurrente permanente ou passagère.

Le liquide doit être considéré comme pathologique à partir de la dose de 0 gr. 20 d'urée pour 1000.

On verra au chapitre suivant quelques analyses inédites de liquide CR contenant de l'urée en quantités hypernormales.

Apparition anormale de substances chimiques

A l'état pathologique, il peut y avoir apparition de substances chimiques qui normalement n'entrent pas dans la constitution du liquide CR. Mais auparavant elles existent nécessairement dans l'organisme en plus ou moins grande quantité et diffusent dans le liquide CR au moment où est forcée la barrière de l'imperméabilité méningée. Déjà Sicard avait vu l'iodure de potassium apparaître dans le liquide CR au cours de la méningite tuberculeuse. Schottmüller a signalé l'alcool. Nous sommes persuadés que la morphine et la cocaïne doivent aussi y apparaître. Mais jusqu'à présent, à notre connaissance du moins, on n'a pas recherché ces derniers. Mais rien ne s'oppose à ce qu'un chimiste puisse déceler la morphine et la cocaïne par leurs réactions spéciales dans une expertise toxicologique. De même que Marcel Labbé et Gendron ont recherché les réactions d'acidose, dans le coma diabétique, de même on pourra peut être rechercher le plomb dans le saturnisme ou suivant le cas toute autre substance chimiquement définie.

Alcool

Le liquide CR des alcooliques contient de l'alcool. Cet alcool, en grosses quantités surtout au moment des crises aiguës (1 gr. 5 à 4 pour 1000) et dont la recherche est alors intéressante dans les comas d'origine douteux, demeure toujours à l'état de traces, en dehors de tout accès aigu.

On le recherche habituellement par des méthodes chimiques : on distille le liquide additionné d'une solution iodo-iodurée. Des traces même infinitésimales d'alcool engendrent de l'iodoforme sous l'influence de cette solution d'iode et cet iodoforme est facilement décelable grâce à l'odeur très caractéristique donnée au produit de distillation. (Réaction de Liében, modifiée par Schottmüller).

Citons seulement aussi la réaction, beaucoup moins sensible, basée sur la réduction par l'alcool d'une solution de bichromate de potasse acidulée par l'acide sulfurique.

Fourcade à Alger en 1913 a pu faire mettre en évidence par le pharmacien principal Allain l'existence d'alcool dans un cas de pachyméningite alcoolique.

Nous estimons que dans certains coups de chaleur ou l'influence de l'alcool est indéniable, on pourrait souvent déceler la présence du toxique dans le liquide CR. De même on pourrait le caractériser dans certains cas d'ivresse et le médecin-légiste aurait là à sa disposition un procédé d'une grande utilité pour ses expertises.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Nous n'avons pas eu la prétention, pour illustrer ces acquisitions de reprendre toutes les recherches chimiques faites jusqu'à ce jour sur le liquide CR. Nous voulons simplement apporter comme contribution à ces études le résultat des analyses faites soit au laboratoire de bactériologie de la XIV^e région en 1920, soit à l'Hôpital 11 de Salonique en 1916-18 et qui nous ont été fort aimablement communiquées par Monsieur le Médecin Major Fourcade. Nous y avons joint quelques examens de liquides intéressants faits à l'hôpital du Dey (Alger) en 1912-13.

On trouvera le compte-rendu détaillé de ces analyses aux pages suivantes. Elles viennent confirmer les développements des chapitres précédents.

a) ANALYSES CARACTÉRISTIQUES PRISES PARMI 245 EXAMENS DE LIQUIDES CR
faites au Laboratoire de l'Ecole de Santé militaire en 1920

N° AU LABO ET DATE	DIAGNOSTIC	ALBUMINE	SUCRE	CHLORURES	CYTOLOGIE
1629. 2 janvier 20	Encéphalite léthargique	0,55	0,25		Lymphocytose
2061. 27 janvier.	Encéphalite léthargique	0,55	normal		Lymphocytose
2245. 31 janvier	Troubles hystériques, Wasserman négatif	moins de 0,07	normal	normaux	Lymphocytose
2810. 15 février	Tabes. W +	0,66	0,25		Lymphocytose
3170. 10 mars	Pneumonie. Complications: méningées	Plus de 0,60	0,25		
5480. 12 avril	Méningite aiguë	0,55	0,60		
5507. 14 avril	Tuberculose miliaire aiguë	moins de 0,08	0,25		Lymphocytose
5517. 17 avril	Syphilis nerveuse. Crises épileptiformes. W +	0,66	0,25		Mono et lymphocyt*
5555. 16 avril	Typhoïde. Réaction méningée	0,55	normal	6,8	Lymphocytose
5601. 19 avril	Syphilis primaire. W +	0,55	normal		Lymphocytose
5898. 6 mai	Méningo radiculite chez un paludéen. W +	0,66	normal	7 gr.	Lymphocytose
4058. 16 mai.	Fièvre typhoïde. Réaction méningée	normale	0,60		Normale
4145. 21 mai.	Ramollissement protubéranciel	0,25	normal		Lymphocytose
4541. 25 juin.	Infection à b. subtilis avec réaction méningée	0,66	moins de 0,25		Lymphocytose
4600. 28 juin	Confusion mentale, pithiatisme (suites de traumatisme)	0,10	0,75	normaux	Normale
4624. 29 juin.	Débilité mentale. W +	0,55	normal	normaux	Lymphocytose
4619. 29 juin	Méningite syphilitique. W +	0,50	moins de 0,25	normaux	Lymphocytose
4691. 5 juillet	Hémiplégie g. Commotion cérébrale ancienne. W —	normale	0,65	normaux	Lymphocytose
4696. 6 juillet	Paralysie faciale	0,55	non dosable	normaux	Normale
4705. 8 juillet	Tuberculose méningée	0,66	0,25	6,80	Normale
4724. 9 juillet	Gaître exophtalmique	normale	0,65	normaux	Lymphocytose
4729. 9 juillet	Tabes Wassermann +	0,66	0,25	normaux	Normale
4710. 10 juillet	Crises épileptiques	normale	0,25	normaux	Lymphocytose
4901. 24 juillet.	Pachyméninge alcoolique	0,66	normal	normaux	Lymphocytose
4951. 24 juillet	Polynévrite toxique	normale	0,25	7	Lymphocytose
4959. 24 juillet	Paludisme	normale	0,40	6,6	Normale
4955. 24 juillet	Suites de typhoïde	0,25	0,25		Lymphocytose
4965. 24 juillet	Paraplégie consécutive à méningite cérébro-spinale.	0,55	normal	normaux	Normale
4961. 24 juillet	Crises épileptiques.	normale	0,60	normaux	Normale

N° AU LABO ET DATE	DIAGNOSTIC	RÉACTION au permangan ^{ce}	ALBUMINE	SUCRE	CHLORURES	CYTOLOGIE
5019. 28 juillet	Tuberculose méningée	+	0,66	Pas de sucre	6,8	Lymphocytose
5049. 31 juillet	Idiotie mentale.	Faiblement +	0,55	Normal	Normaux	Lymphocytose
5284. 4 août	Pyohémie (streptococcus mucosus)	+	0,46	m. de 0,25	6,6	Lymphocytose
5496. 6 septemb.	Tumeur cérébrale. W—	+	0,55	0,60	Normaux	Lymphocytose
5455. 9 septemb.	Hémiplegie g. syphilitique.	Faiblement +	Normale	0,60	6,8	Normale
5454. 10 septemb.	P G progressive	+	0,55	0,25		Lymphocytose
5521. 16 septemb.	Méningite palustre	+	Normale	0,25		Lymphocytose
5615. 22 septemb.	Séquelles d'encéphalite léthargique	+	0,46	m. de 0,25		Lymphocytose
5866. 25 octobre	Hémiplegie g. totale	+	0,33		Normaux	Normale
6170. 30 octobre	Séquelles d'encéphalite léthargique.	+	0,40	Normal	Normaux	Lymphocytose
6211. 8 novemb.	Mal de Pott cervical	+	0,66	Normal	Normaux	Normale
6818. 27 décemb.	Pneumonie. Réaction méningée	+	0,33			Normale
6869. 29 décemb.	Méningite aiguë	+	0,66	0,25	6,8	Lymphocytose
6911. 4 janv. 21	Maladie de Parkinson	+	0,40	0,25	Normaux	Mixte et lymphocyt.
7080. 15 janvier	Hémiplegie g.	+	0,66	0,25	Normaux	Normale
7101. 17 janvier	Tumeur cérébrale	Faiblement +	0,55	Normal	6,8	Normale
7128. 22 janvier	Céphalée post-diphtérique	+	Normale	1 gr.		Normale

b) Analyses faites en 1912-13 à l'hôpital du Dey (Alger) :

P. 11 mars 1913. — *Paludisme à forme cérébro-spinale* : Albumine, 0,66. — Sucre, diminué. — Lymphocytose.

F. 11 février 1913. — *Méningite ourlienne* : Albumine, 0,66. — Pas de sucre. — Lymphocytose.

E. 13 février 1913. — *Méningite ourlienne* : Albumine, 0,66. — Sucre, diminué. — Lymphocytose.

D. 12 novembre 1912. — *Pachyméningite alcoolique* : Albumine, 0,33. — Sucre, augmenté.

P. 11 février 1913. — *Méningite palustre* : Albumine, 0,66. — Sucre, diminué.

B. Mai 1913. — *Méningite ourlienne* : Albumine, 0,33. — Sucre, normal. — Lymphocytose.

R. Juin 1913. — *Méningite ourlienne*. — Albumine, 0,33. — Sucre, normal.

c) Analyses faites en 1916-1918 à l'Hôpital 11 à Salonique :

Tous les malades ont présenté un syndrome méningé clinique (céphalée, raideur de la nuque, fièvre élevée). Le liquide CR était clair, sans lymphocytose ni germes bactériens.

Scorbut

Recherches sur 4 liquides CR parmi de nombreux malades atteints de scorbut (272 Russes et Serbes, 2 Français) .

ALBUMINE	SUCRE	URÉE	
	environ	environ	
Normale....	o gr. 85	o gr. 45	Guérison

Fièvre à pappataci

Recherches sur 3 liquides CR sur environ 500 malades atteints :

ALBUMINE	SUCRE
Normale.....	Environ o gr. 45

Tétanos

Deux cas mortels :

Pieds gelés	Lymphocytose	sucre o gr.75
	Mononucléaires	
Piqûre d'émétine		o gr.80
Peau du flanc		

d) Réaction de Pandy.

1° Réactions négatives :

6869	29 décembre 1920.....	Méningite aiguë
6937	8 janvier 1921.....	Pneumonie bilatérale
6942	4 janvier	Spondylite lombaire
7104	17 janvier.....	Tumeur cérébrale

2° Réactions positives :

7099	17 janvier 1921.....	Méningite ourlienne
7081	15 janvier.....	Hémiplégie gauche chez un syphilitique
7135	22 janvier.....	Hémiplégie droite chez un syphilitique

TROISIÈME PARTIE

BIOLOGIE

Le liquide céphalo-rachidien étant une humeur organique qui participe comme telle à toutes les vicissitudes de l'organisme, nous devons nous attendre à ce qu'il n'échappe pas d'une façon absolue à la plupart des modifications qui à l'état pathologique se produisent dans les autres humeurs. Les substances pathologiques que les méthodes dites « Biologiques » ont permis de déceler dans les humeurs organiques doivent donc en tout ou en partie se retrouver dans le liquide CR. On pourra les mettre en évidence par ces mêmes méthodes qu'on appliquera soit d'une façon intégrale, soit en leur faisant subir de légères adaptations nécessitées par la constitution spéciale du liquide CR.

D'ordinaire les antigènes et les anticorps sont décelés par la réaction de déviation du complément. Le mécanisme de cette réaction semble de plus en plus relever, d'action physico-chimiques, mais pour nous en tenir encore à l'usage actuel nous la séparerons des réactions de précipitation et nous la considérerons à part.

Etudions donc cette réaction et les diverses modalités de son application au liquide CR.

CHAPITRE PREMIER

LA DÉVIATION DU COMPLÉMENT

Dans tout organisme infecté se crée une modification humorale de défense. L'introduction de tout corps étranger ou *antigène* (cellule, microbe, toxine, albumine ou autre composé chimique) provoque automatiquement une réaction chargée de neutraliser ou d'annihiler ces substances nocives pour l'organisme. Cette réaction de défense pourra suivant le cas se manifester par une dissolution, une agglutination, une précipitation, une neutralisation. On dira qu'il y a production de ly-sine, agglutinine, précipitine, antitoxine. Le produit antagoniste élaboré se nomme *anticorps* et son pouvoir résulte de l'action combinée de deux substances : la première, la *sensibilisatrice* différente avec chaque antigène prépare l'action qui va être complétée par la deuxième, le *complément*, identique dans tous les sérums pour tous les antigènes.

Quelles sont les propriétés respectives de ces diverses substances ?

- A) Le complément est détruit par un chauffage à 55°.
- B) Le mélange *complément* + *sensibilisatrice* provo-

que toujours *in vitro* le phénomène d'attaque de l'antigène.

Expérimentalement on démontre facilement ce fait par la destruction de globules rouges sous l'attaque du sérum lyseur correspondant : le mélange est uniformément coloré en rouge rubis par cette lyse.

Globules X + (sensibilisatrice) + complément = Hémolyse.
antiglobules X

C) Si une sensibilisatrice est mise en contact avec l'antigène (globules par exemple) correspondant, cette sensibilisatrice se fixe énergiquement sur cet antigène (globules) mais l'hémolyse ne pourra avoir lieu que si on ajoute le complément qu'on pourra emprunter à un sérum quelconque non chauffé à 55°.

Antigène a + sensibilisatrice anti a + sérum b
= Lyse de a

D) La réaction précédente fixe tout le complément du sérum b indifférent que l'on a ajouté. Ce sérum sera ensuite sans action sur un autre mélange

Antigène c + sensibilisatrice anti c.

On dit alors que le complément a été dévié ou fixé.

Ceci peut se transcrire et se matérialiser presque algébriquement ainsi :

(sensibilisatrice pour X + antigène X + complément)
+
(Globules + antiglobules) = Pas d'hémolyse des globules.

D'une manière générale donc le mélange :

(antigène X + sérum anti X chauffé à 55°

+ sérum normal)

+

(globules + sérum antiglobules chauffé à 55°)

ne produit pas d'hémolyse. On dit que la réaction est positive.

C'est là la *réaction de déviation du complément* de Bordet et Gengou (1901). Nous verrons au chapitre suivant quelle explication on tend actuellement à donner de ce phénomène.

Cette réaction permet :

1° Au moyen d'un antigène X, de rechercher si l'organisme contient de l'anticorps pour X et par conséquent a subi une infection X, réaction d'anticorps ou de défense (Biot). C'est cette méthode qui appliquée à la clinique dès 1901 par Widal et Le Sourd pour le diagnostic de la fièvre typhoïde, a été transposée en 1906 par Wassermann pour le diagnostic de la syphilis.

2° Etant en possession d'un sérum d'animal préparé ou d'individu infecté riche en anticorps, de déterminer la nature d'un antigène inconnu, réaction d'antigène ou d'infection (Biot).

Sérum anti X + antigène inconnu + (globules + antiglobules) = Pas d'hémolyse si antigène inconnu = X.

CHAPITRE II

QUELLES ÊTRE LES APPLICATIONS PARTICULIÈRES DE CES PRINCIPES GÉNÉRAUX AU LIQUIDE CR ?

A l'état normal, le liquide ne renferme ni antigènes, ni sensibilisatrices, ni complément. Il faut qu'il y ait infection ou intoxication de la cavité rachidienne (perméabilité des méninges), pour que l'apparition des antigènes appelle aussitôt leurs anticorps. Peut-on déceler cette modification pathologique par la déviation du complément et être ainsi renseigné sur une infection ou intoxication soupçonnée du liquide et prouver ainsi l'existence d'un syphilis nerveuse ? C'est une adaptation de la déviation du complément que nous pouvons imiter mais en nous rapprochant davantage du procédé original de Bordet-Gengou.

Nous ne nous occuperons pas ici de la syphilis. Nous insisterons surtout sur quelques antigènes ou anticorps particuliers que nous avons étudiés plus spécialement parce que fréquemment rencontrés en clinique. Mais il est évident que le principe de nos recherches ne se limite pas aux seuls cas envisagés par nous et que suivant les circonstances la méthode féconde doit trouver une application générale.

La découverte de l'antigène permet naturellement d'affirmer l'étiologie avec beaucoup plus de certitude que la découverte de l'anticorps.

Tuberculose des méninges et des centres nerveux

Teissier a montré qu'on pouvait rechercher dans les humeurs humaines tantôt les anticorps (antituberculine, anticorps bacillaires) tantôt les antigènes (tuberculine, toxines de la pulpe bacillaire). Pour cela il utilise comme antigènes dans le premier cas la tuberculine et la pulpe bacillaire, dans le second cas le sérum de Marmorek et la bactériolysine de Maragliano. Les sérums expérimentaux mettent bien en évidence cette double propriété du bacille de Koch de posséder des poisons endo et exobacillaires.

Nous pourrions suivant le cas rechercher dans le liquide CR comme Debré et Paraf, Teissier, l'ont fait pour les urines tantôt la présence d'anticorps tuberculeux (antituberculeux) tantôt la présence d'antigène tuberculeux.

Fourcade s'inspirant encore de la doctrine de son maître Teissier pratique aussi ces recherches dans les liquides pleuraux, ascitiques, péricardiques, et dans les liquides d'hydrocèle.

1° Recherche de l'antituberculine :

Comme antigène on emploie de la tuberculine (extrait glycériné de cultures de bacilles de Koch). Nous nous sommes servi de la tuberculine ordinairement employée pour les épreuves vétérinaires.

Comme complément nous utilisons toujours le sérum de cobaye neuf prélevé par ponction du cœur. Il présente l'avantage de ne pas être spontanément hémolysant pour les globules d'autres animaux.

2° Recherche des antigènes tuberculeux :

L'anticorps est fourni par la bactériolyse de Maragliano (sérum de cheval immunisé par des préparations de pulpe bacillaire). On pourrait s'adresser également à du sérum antituberculeux de Marmorek obtenu en inoculant cette fois au cheval des toxines de bacilles.

Enfin comme système hémolysable nous nous servons de l'émulsion de globules de mouton au 1/10 et de sérum de lapin antimouton inactivé.

Il faut généralement une certaine quantité de liquide pour pratiquer une déviation du complément dans des conditions favorables. Or, il n'est pas toujours facile de se procurer plusieurs centimètres cube de liquide, surtout si la même ponction doit servir à plusieurs recherches, cytologiques, chimiques et biologiques. Pour cette raison nous avons employé dans nos réactions le procédé de Wright que Biot a fait connaître en France (Thèse de Lyon, 1914. Travail du laboratoire de la clinique du professeur J. Teissier) : nous avons pris comme unité de volume *la goutte*.

Il n'y a en effet, d'après les recherches de Biot, aucune différence au point de vue résultat entre les épreuves faites en gouttes et les épreuves faites en centimètres cubes. La seule précaution à prendre est de toujours employer la même pipette au cours d'une opération.

Précautions préliminaires

1° S'assurer que les globules ne s'hémo lysent pas spontanément.

2° Déterminer l'activité du sérum hémolytique : Nous recherchons quelles sont les proportions du mélange sérum hémolytique + globules, qui permettent d'obtenir l'hémolyse en présence de sérum neuf en excès. Nous avons reconnu que l'hémolyse optima est obtenue par le mélange à parties égales : 2 gouttes + 2 gouttes.

3° Déterminer l'activité du complément. Si en effet on ajoute au mélange antigène + sensibilisatrice une trop forte dose de complément, ce dernier ne sera pas tout fixé et il y aura hémolyse même si le mélange antigène + sensibilisatrice a dévié la quantité appropriée de complément.

Nous opérons cette détermination en ajoutant successivement au mélange optimum vu au paragraphe précédent des quantités décroissantes de sérum neuf. La quantité minima qui permettra l'hémolyse sera celle que nous devons employer dans nos réactions.

4° Voir si la tuberculine à elle seule :

a) N'est pas hémolysante, et dans ce but nous ferons le mélange globules + tuberculine. Aucune hémolyse ne doit avoir lieu.

b) N'est pas empêchante : Le mélange globules + sérum hémolytique + sérum neuf + tuberculine, doit produire une hémolyse totale.

5° Constater si le liquide seul ne dévie pas le complément, c'est-à-dire si le mélange Liquide + sérum

neuf n'empêche pas l'hémolyse, du système hémolysable.

Technique

Nous faisons d'abord le mélange émulsion de globules + hémolysine. Puis nous mettons dans un tube 2 gouttes du liquide CR + 1 goutte de tuberculine + 1 goutte de sérum neuf dilué de moitié à l'eau physiologique. Nous laissons le tout à l'étuve à 37°, pendant une heure. Au bout de ce temps nous ajoutons 4 gouttes du système hémolysable dans le tube contenant le liquide CR et la tuberculine.

Nous préparons en même temps un tube témoin contenant le système hémolysable et le complément frais. Ce tube nous renseignera sur le temps nécessaire à l'hémolyse totale et la valeur du complément. Nous portons nos deux tubes à l'étuve et nous les y laissons jusqu'à ce que l'hémolyse soit faite dans le tube témoin. Nous examinons alors l'autre tube. Si le liquide est uniformément coloré en rouge, il y a eu hémolyse, donc le complément n'a pas été dévié, la réaction est négative, le liquide ne contenait pas d'antituberculine.

Inversement, une réaction positive nous prouve la présence de cet anticorps.

La réaction de recherche des antigènes tuberculeux se conduit de la même manière. Mais cette fois nous employons comme antigène 2 gouttes du liquide à étudier et comme anticorps 2 gouttes soit du sérum de Marmorek (recherche d'antigènes exobacillaires), soit de la bactériolysine (recherche d'antigènes endobacillaires) di-

lués à 1/10° dans l'eau physiologique et inactivés 30 minutes à 55°.

Résultats.

1° Réactions de déviation du complément à la tuberculine négatives :

4689	5 juillet 1920	Crises nerveuses chez un alcoolique
4816	17 juillet	Etat dépressif, asthénie
4843	17 juillet	Encéphalite aiguë
4874	22 juillet	Ramollissement protubérantiel
4925	24 juillet	Syphilis secondaire
5408	11 septembre	Tumeur cérébrale
5456	11 septembre	Troubles de la marche, Méningo- encéphalite.
6694	11 décembre	Débilité mentale
6854	31 décembre	Tumeur cérébrale

2° Réactions positives :

X	mai 1914	Méningite tuberculeuse (autopsie)
3620	25 avril 1920	Crises épileptiformes
4688	5 juillet	Crises épileptiques
4710	10 juillet	Crises épileptiques
5607	25 septembre	Crises épileptiformes sans hémiparésie ni émission d'urines.

En examinant ces résultats, on remarque immédiatement que l'antituberculine et par suite l'imprégnation tuberculinique se rencontre très fréquemment dans les liquides CR de malades présentant des crises épileptiques ou épileptiformes. Ce fait pourrait à notre avis jeter quelque lumière sur la pathogénie de certaines épi-

lepsies dites essentielles. Quelle est en effet l'étiologie de ces épilepsies ? C'est, disent les auteurs « Une irritation de l'écorce de la zone motrice déterminée soit « par des lésions des éléments nerveux, soit par leur intoxication prolongée dans un cerveau prédisposé par « des altérations anciennes ».

La présence de la toxine tuberculinique ne senseigne-t-elle pas justement sur la nature de cette intoxication subie par les éléments nerveux ? et ne faudrait-il pas considérer certains épileptiques essentiels comme des victimes du poison lentement secrété par le bacille de Koch ?

A l'appui de cette hypothèse, nous pouvons invoquer la très longue tolérance par les méninges de granulations ou même de tubercules dont l'existence peut rester longtemps ignorée.

C'est un fait connu que certains tubercules cérébraux sont parfois des trouvailles d'autopsie et que du vivant du malade ils n'ont pas manifesté leur activité par des symptômes qui pouvaient être rapportés à la tuberculose.

Nous avons l'exemple d'un cavalier bien portant qui recevant une gifle d'un camarade tombe à la renverse et meurt immédiatement. A l'autopsie on découvre un tubercule du plancher du quatrième ventricule jusqu'alors parfaitement toléré.

Mais la question que nous abordons est d'importance et mérite d'être traitée avec prudence. Nous ne nous permettrons pas de la trancher hâtivement. Nous nous contenterons d'apporter nos résultats et de demander à l'expérience de vouloir bien contrôler notre hypothèse.

se. Nous ne dissimulerons pas que nous avons été fortement impressionné par l'observation inédite suivante due à Fourcade :

R..., notaire, ami personnel de Fourcade. Présente des crises épileptiques caractéristiques depuis l'âge de 15 ans. Ces crises apparaissent environ tous les quinze jours; parfois tous les mois. A consulté de nombreux médecins à Paris, entre autres Ballet, Babinski qui tous ont confirmé le diagnostic d'épilepsie essentielle et ont ordonné un traitement bromuré en déconseillant le séjour à Paris. R., en conséquence, s'établit notaire à V... Il y vit environ 2 ans et meurt à l'âge de 30 ans d'une méningite tuberculeuse.

L'hypothèse est donc très acceptable qui suppose que l'intoxication tuberculinique nerveuse peut rester longtemps latente et se manifester de temps à autre par des symptômes convulsifs communs à toute intoxication. La présence de l'antituberculine prouverait bien la réaction de défense de l'organisme et expliquerait même l'atténuation de l'imprégnation tuberculeuse. Sa disparition et l'apparition d'antigène tuberculeux pourraient au contraire être interprétés comme l'annonce de phénomènes aigus à échéance fatale par la reprise d'activité d'un foyer tuberculeux.

Dans un cas de méningite tuberculeuse Fourcade a fait pratiquer par Biot la réaction à la tuberculine et à la bactériolysine. Cette dernière fut positive et le malade mourut en l'espace de huit jours.

D'ordinaire il n'est pas indispensable de recourir à ces réactions pour porter le diagnostic de méningite tuberculeuse ; cependant elles peuvent permettre d'éviter la

confusion entre une méningite tuberculeuse et une méningite curable qui affecte toutes les allures d'une méningite tuberculeuse.

Nous en citerons deux cas :

X..., soldat arabe, entre en mai 1919, à l'hôpital de Mayence, avec des signes de méningite (fièvre, raideur de la nuque, subcoma). Une ponction lombaire est immédiatement pratiquée et donne issue à un liquide clair où l'examen cytologique décèle une lymphocytose modérée mais pas de bacilles de Koch. Néanmoins le pronostic est sombre et tout fait penser à une méningite tuberculeuse en l'absence de tout signe d'oreillons (rien aux parotides et aux testicules). Contrairement aux prévisions en cinq jours la température redevient normale, tous les phénomènes pathologiques disparaissent et le malade guérit.

A..., entre à l'hôpital Desgenettes en Janvier 1920, avec les signes classiques d'une méningite grave.

L'examen cytologique du liquide clair de ponction lombaire indique une lymphocytose assez prononcée. L'état devient tellement grave que le malade est évacué sur une salle d'isolement pour soustraire le spectacle de sa mort aux autres malades. En huit jours tous les phénomènes disparaissent et le malade guérit complètement.

Il est incontestable que dans ces deux cas la recherche des anticorps et antigènes tuberculeux aurait donné non seulement le diagnostic mais aussi fixé le pronostic. Des méningites aiguës (grippe, encéphalite léthargique, poliomyélite aiguë) peuvent simuler le masque clinique et cytologique de la méningite tubercu-

leuse. Mais elles s'en distinguent par l'absence d'antigènes et d'anticorps tuberculeux dans le liquide CR.

Dans les cas de méningite tuberculeuse chronique signalés par Roque et Cordier dans la thèse de leur élève Morand (Lyon 1919) ces réactions pourraient être d'un grand secours. La pathologie mentale et nerveuse aurait là souvent à sa disposition un moyen de diagnostic différentiel pour distinguer la paralysie générale syphilitique d'autres syndrômes cliniques qui la simulent.

Nous signalons que dans les crises d'hystérie et d'autres psychoses, le médecin peut avoir intérêt à demander l'épreuve de ces réactions ou de réactions analogues en choisissant judicieusement le produit à expérimenter (extraits de corps thyroïdes, hypophyse, glandes parathyroïdes, etc.). On peut mettre ainsi en évidence la déficience ou le dysfonctionnement d'une glande à sécrétion interne.

MALADIES INFECTIEUSES

Ordinairement il n'est pas indispensable de rechercher à rattacher à une maladie infectieuse en cours les phénomènes méningés observés, quoique le méningisme puisse ainsi facilement trouver son explication.

Il en est tout autrement quand il s'agit de préciser l'origine d'une séquelle nerveuse que le malade attribue ou n'attribue pas à une maladie infectieuse antérieure.

Citons quelques exemples :

Fièvre typhoïde

Antigène culture de bacille d'Eberth.

6882 spondylite lombaire..... Pas d'anticorps

4955 Ancienne fièvre

typhoïde, Céphaléc..... Anticorps Eberth

4956 » » » » » » » » »
Pas d'anticorps pour son propre
Eberth

Diphthérie

Antigène émulsion de bacilles de Lôffler.

7058 Polynévrite..... Pas d'anticorps

6888 Réaction méningée..... »

7071 Polynévrite..... »

Il semble qu'il y aurait eu avantage à utiliser de la
toxine comme antigène.

6888 Avec du sérum antidyphtérique et le liquide CR
réaction négative, ce qui tendrait à faire admettre qu'il
n'y a pas de toxine.

Typhus exanthématique

Antigène émulsion de proteus X 19.

7050 Typhus il y a 9 mois, Pas d'anticorps.

La réaction était positive dans le sang.

Paludisme

On a pris du sérum de paludéen sans accès depuis 3
mois et on a supposé qu'il contiendrait des anticorps.

6884 Spondylite, paludisme, surdité. Pas d'antigène paludéen.

Ceci tendrait à faire admettre que les troubles observés ne devaient pas être rapportés au paludisme, ce qui était la réalité.

Alcool

Les substances chimiques définies peuvent provoquer l'apparition de substances destinées à les neutraliser ou du moins dans la réaction de déviation du complément, tout se passe comme si cette hypothèse était exacte.

En effet nous avons pu déceler des traces d'*antialcool* dans le liquide CR d'alcooliques avérés au moyen de la méthode de déviation du complément.

Voici comment nous opérons :

Nous nous servons comme antigène d'alcool éthylique absolu dilué au 1/5 dans l'eau physiologique. Les autres matériaux de la réaction ne varient pas, et les précautions préliminaires avec tubes témoins sont réalisées comme dans les épreuves précédentes. Nous faisons donc le mélange :

Antigène	+	Liquide suspect	+	Complément pur
2 gouttes		2 gouttes		1/2 gouttes

Puis nous ajoutons système hémolysable 4 gouttes.

Cette réaction négative chez un individu normal est positive si le liquide contient des anticorps pour l'alcool.

Mais pour que la réaction soit positive, il ne faut pas que le malade soit sevré d'alcool depuis trop longtemps, comme c'était le cas chez un de nos malades atteint de polynévrite indéniable des membres inférieurs.

Nous croyons que cette réaction pourra rendre de grands services dans les cas de polynévrite, de fausse paralysie générale, de crises convulsives, de psychoses d'origine alcoolique.

Résultats

1° Réactions de déviation du complément à l'alcool négatives :

5474	14 septembre.....	PG. progressive
5475	14 septembre.....	Tumeur cérébrale
6591	11 décembre.....	Débilité mentale
6595	11 décembre.....	Débilité mentale.
6607	12 décembre.....	Crises névropathiques
6831	21 décembre.....	Crises névropathiques

2° Réactions positives :

5762	20 octobre.	<i>Polynévrite. Tremblement alcoolique.</i>
6400	23 novembre.	<i>Crises délirium tremens.</i>

La réaction négative dans le cas 6607 nous a permis d'affirmer que les crises convulsives dont était atteint le malade n'étaient pas dues à une intoxication alcoolique passagère (ivresse) comme il en était à tort accusé, mais avaient une origine névropathique.

Quinine

Il nous a paru intéressant de rechercher la présence possible d'anticorps pour la quinine dans le liquide CR de paludéens traités par la quinine d'une manière intensive. Le résultat a été concluant.

Nous nous sommes servis comme *antigène* d'une solu-

tion à saturation de chlorhydrate de quinine. La réaction a été positive (pas d'hémolyse) chez nos sujets quininisés. Le résultat est d'autant plus probant que la quinine seule mélangée aux globules est d'elle même hémolysante.

Résultats

N° AU LABO ET DATE	DIAGNOSTIC	RÉACTION
5761 20 octobre.	Surdité après injection de quinine	Positive
6883 22 décembre	Accès de paludisme	Positive

Dans le cas 5761, il s'agissait d'une surdité centrale survenue après des injections massives intramusculaires de quinine. La réaction a rattaché la surdité à sa cause.

Dans le cas 6883, on a décelé l'anticorps pour la quinine chez un paludéen en traitement.

Morphine, Cocaïne, etc.

Il est peut-être utile de prouver d'une manière indiscutable qu'un individu est porteur d'anticorps pour la morphine, témoins certains d'une morphinomanie douteuse. Un bon moyen pour démontrer expérimentalement une int  xication morphinique pourra être fourni par la méthode de déviation du complément.

Notre technique sera la suivante : nous nous servirons comme antigène d'une solution de morphine au 1/100^e (solution courante pour injections hypodermiques) toutes les vérifications indiquées par nous    la partie technique de la recherche des anticorps tuberculeux seront

menées d'une façon identique. Tout nous fait croire que cette réaction pourra donner des résultats avec le liquide CR, car appliquée sur le sérum de morphinomanes, la déviation du complément s'est montrée positive.

Il pourra en être de même pour la cocaïne, le plomb, etc.

En résumé, la méthode dite « biologique » de la déviation du complément soit conforme au procédé original de Bordet Gengou, soit modifiée, ouvre de grands espoirs au clinicien pour le diagnostic étiologique de certaines lésions nerveuses et même de certaines psychoses. Nous avons pu nous en convaincre à propos de la tuberculose et de l'alcoolisme. Dans les cas où des substances chimiquement définies ont passé dans le liquide CR. en quantités si minimes qu'on ne peut pas les caractériser par leurs réactions chimiques on peut recourir avec avantage à ce procédé biologique pour manifester leur présence d'une façon indirecte. Nous signalons ce point particulier à l'attention des chercheurs qui pourront déceler ou l'anticorps ou l'antigène lui-même en se servant dans ce dernier cas, du sérum qu'on suppose contenir l'anticorps.

QUATRIÈME PARTIE

REACTIONS PHYSICO-CHIMIQUES PRECIPITATIONS

Après la mise en pratique de la réaction de Wassermann, on s'aperçut bientôt que la propriété du sérum syphilitique était provoquée par autre chose qu'un anticorps pour le tréponème, à tel point qu'on put utiliser comme antigène un extrait de foie normal à la place d'un extrait de foie syphilitique, puis remplacer à son tour l'extrait de foie normal par des extraits d'autres organes. Dans ces conditions, il fallut bien admettre que le mécanisme de la séro-réaction n'était pas celui que Wassermann avait supposé et n'avait rien de commun avec la réaction de Bordet-Gengou.

Il est tout de suite évident que l'antigène théorique dans la réaction de Wassermann devrait être une culture pure de tréponèmes. Cette condition est loin d'être réalisée par les extraits de foie syphilitique.

On en conclut facilement que ce n'est pas le tréponème qui agit sur les sensibilisatrices du sérum spécifique puisque ce tréponème n'existe pas la plupart du temps,

et que ce sont les extraits servant d'antigène qui jouent un rôle actif. Wassermann lui-même a donné à la société médicale de Berlin, le 15 décembre 1920, cette nouvelle conception de sa réaction.

Quelles sont donc les substances actives dans les extraits d'organes ? Comment, par quelles propriétés le sérum syphilitique agit-il sur ces substances ? Peut-on élaborer des méthodes nouvelles de diagnostic basées sur ces acquisitions nouvelles ?

Pour résoudre ce problème, certaines propriétés physico-chimiques doivent être envisagées :

Quand on jette dans l'eau une poudre plus dense qu'elle et que l'eau peut mouiller, cette poudre tombe d'autant plus vite que les grains sont plus gros ; plus une poudre est fine, plus elle met de temps à tomber. Les suspensions les plus fines, ou colloïdales, dont les grains sont en état de pulvérulence extrême, peuvent rester en suspension pendant des mois.

L'extrême petitesse (20 à 80/1.000.000^e de millimètre d'après Sigmondy) des grains des suspensions colloïdales, leur confère des propriétés particulières dues en grande partie à l'énorme développement de surface qu'ils présentent pour un poids donné de substance.

Dans certaines conditions, les granules des suspensions colloïdales peuvent se réunir avec d'autres pour former des granules composés ; les suspensions les plus stables peuvent perdre leur stabilité et *précipiter* rapidement sous diverses influences : par adhésion avec d'autres substances colloïdales, par modification du milieu qui les tient en suspension, etc.

Depuis longtemps les sérologistes avaient soupçonné

que des phénomènes de précipitation entraient en jeu dans la séro-réaction de la syphilis : Levaditi et Yamanoichi considèrent la réaction comme due à la présence dans les humeurs de syphilitiques de certains composés colloïdaux qui, en présence du principe actif des extraits d'organes employés comme antigènes, précipitent et déterminent la fixation du complément. Puis Porges et ses collaborateurs virent que lorsqu'on met en présence les extraits d'organes et le sérum syphilitique, il se forme des précipités, perceptibles à l'ultra-microscope. Enfin les recherches de Vernes démontrèrent la généralité des phénomènes de la floculation des suspensions colloïdales par les sérums pathologiques ou normaux. Voici par quelle réaction Vernes a précisé cette floculation.

Réaction de Vernes. — Vernes met en présence une suspension colloïdale d'hydrate de fer et le sérum.

Il distribue dans une série de petits tubes 2cm³ de la suspension d'hydrate. Il ajoute dans ces tubes de gauche à droite du sérum humain normal en quantités de plus en plus petites diluées dans une solution de chlorure de sodium à 9 pour 1000, en ramenant toujours au volume de 0 cm³ 2 le mélange sérum + Eau chlorurée. Après un séjour de quarante minutes à l'étuve à 37°, on remarque que l'action du sérum sur la suspension revêt un caractère périodique : la floculation, maxima dans certains tubes, est au contraire nulle dans d'autres.

Si on fait varier la concentration de la solution d'hydrate de fer, toujours en employant du sérum normal, on constate que la précipitation croît en même temps que la concentration en hydrate de fer.

Si maintenant on remplace le sérum normal par du sérum syphilitique, on remarque que, quel que soit le degré de concentration de la suspension de fer colloïdal, le rythme de la floculation n'est plus le même, le sérum syphilitique est plus précipitant à doses égales.

Il est donc possible de préparer une suspension fine d'une stabilité déterminée, qui floculera avec une certaine dose de sérum syphilitique et ne floculera pas avec la même dose de sérum normal.

Interprétations. — On a donc cherché, d'après ces données, à trouver une nouvelle explication de la séro-réaction de la syphilis : le rôle attribué à l'antigène appartenirait en réalité à des suspensions granuleuses capables ou non de floculer en présence du sérum à examiner la réaction serait de nature physico-chimique, se passant entre les granules de la suspension et les protéines du sérum, le sérum syphilitique ayant par suite la propriété de diminuer la stabilité des suspensions granulifères.

Poussant plus loin l'analyse, on a supposé que les globulines du sérum, mises en présence de suspensions granulifères, se mettaient à floculer et que cette floculation absorbait le complément par les volumineux complexes colloïdaux formés.

Pour d'autres auteurs, ce rôle serait rempli non plus par les composés normaux du sérum, mais par de nouvelles substances apparaissant au cours de la syphilis et qui seraient spécifiques. Wassermann s'est récemment rallié à cette manière de voir.

Nous n'insisterons pas davantage sur ces points encore controversés.

Retenons seulement qu'il est possible d'obtenir dans certains cas avec le sérum syphilitique une floculation qui ne se produit pas avec le sérum normal dans les mêmes conditions.

Nombreux sont les procédés qui ont cherché à remplacer la réaction de déviation du complément par de nouvelles réactions mettant à profit les propriétés surfloculantes des humeurs pathologiques. Dans ces toutes dernières années, un grand nombre de techniques ont apparu qui, quoique n'ayant pas encore un intérêt pratique immédiat, sont toutefois intéressantes à étudier.

Lange est un des premiers qui ait cherché à appliquer ce principe de surfloculation au liquide céphalo-rachidien ; il a démontré la possibilité de cette application dans une réaction que nous allons décrire en détails puisqu'elle nous intéresse plus particulièrement.

Réaction de Lange. — *Lange* emploie comme réactif de l'or colloïdal. Le liquide CR normal n'a pas d'action sur cette solution, mais à l'état pathologique, il la précipite. Cette précipitation a des caractères spéciaux pour chaque maladie, comme nous le verrons.

Préparation de la solution colloïdale (1). — On porte à l'ébullition un litre d'eau fraîchement distillée auquel on a ajouté 1 c. c. d'une solution de chlorure d'or à 10 % et 4 c. c. d'une solution de glucose à 5 %. On verse alors goutte à goutte une solution de potasse à 5 % jusqu'à ce

(1) Eicke (Münch, Méd. Woch, 1913, n° 59).

que le liquide ait pris une couleur rouge pourpre intense. (Environ 4 cm³ de potasse sont nécessaires).

La précaution la plus importante est d'employer pour toutes ces solutions de l'eau fraîchement distillée. Les récipients doivent être en verre exempt d'alcalis pour éviter la production de solutions colloïdales bleues. (On emploie de préférence le verre d'Iéna). Le plus grand soin doit aussi être apporté à la stérilisation des aiguilles à ponction et des récipients qui contiendront le liquide CR.

Réaction. — Il faut :

1° Une solution de Na Cl à 0,4 % dans de l'eau fraîchement distillée.

2° 12 tubes soigneusement nettoyés à l'acide chlorhydrique et stérilisés. Surtout ne pas employer de soude.

On met dans le premier tube 0 c. c. du liquide plus 1,8 c.c. de la solution de Na Cl. On a ainsi une dilution de liquide CR au 1/10°. Dans les 11 autres tubes on met 1 c. c. de la solution de Na Cl. Puis on prend 1 cm³ du mélange du premier tube et on le met dans le 2° tube ; puis 1 cm³ du 2° tube que l'on porte dans le 3° tube ; de même pour les autres tubes. On a ainsi une série de dilutions du liquide CR de 1/10° à 1/20.000°. On ajoute à chaque tube 5 c. c. de la solution d'or. Au bout de quelques minutes on peut lire les résultats décrits ci-après :

Le liquide normal ne modifie pas la solution colloïdale. Le liquide pathologique, au contraire, la précipite et produit des modifications dans sa couleur qui passe du pourpre au-rouge bleu, au violet, au bleu, au blanc bleuâtre, au blanc. Dans ce dernier-cas qui représente la réaction

la plus intense, l'or s'est disposé sous forme d'un précipité noir bleu au fond du tube.

Eicke représente la réaction par une courbe dont les abscisses donnent les degrés de dilution et les ordonnées le degré de précipitation.

Il est à remarquer que la précipitation avec les liquides pathologiques ne se produit pas avec les concentrations les plus grandes de liquide ($1/10^6$) ; la précipitation maxima se présente toujours pour le même degré de dilution *dans chaque maladie* et on obtient alors, des courbes pathognomoniques pour chaque affection.

On voit immédiatement les avantages de cette réaction : grande sensibilité (donnant par exemple des résultats dans la marche de la syphilis, bien avant le Wassermann) ; d'autre part, diagnostic qualificatif des modifications du liquide. De plus, le résultat peut être donné avec une quantité minime de liquide et peu de temps après la ponction. Nous avons vu par contre quels soins minutieux exige cette réaction, surtout pour ses préparatifs.

D'autre part, l'expérience a montré que la floculation s'observait avec le maximum de régularité et de sensibilité quand on employait certaines suspensions colloïdales organiques dont l'état physique, à l'inverse des suspensions minérales, peut être facilement réglé.

La première en date de ces réactions organiques est :

La réaction de Meinicke. — Meinicke avait observé que tous les sérums humains floculent lorsqu'on les additionne d'un extrait d'organes dilué dans l'eau distillée ; cette floculation qui *disparaît* si l'on ajoute une solution de sel

marin et persiste dans les sérums syphilitiques, serait dû suivant cet auteur à une combinaison des lipoides de l'extrait et de ceux qu'il croit propres aux sérums syphilitiques ; d'où le nom de « Réaction de combinaison des lipoides » qu'il donne à sa méthode.

Meinicke a employé successivement deux procédés. Nous ne retiendrons que le dernier, plus simple et seul applicable au liquide CR.

L'extrait, préparé avec du cœur de cheval est épuisé au préalable par l'éther puis repris par l'alcool. On laisse le mélange Extrait + Liquide pendant 24 heures à 37°. Les liquides syphilitiques présentent des flocons très nets.

Dans le même ordre d'idées fut élaborée, en Allemagne la réaction à la gomme-mastic, d'Emmanuel. Le réactif est cette fois une solution alcoolique de « Mastix » ou résine de lentisque. Cette méthode est moins recommandable, car l'expérience a prouvé qu'elle n'était pas toujours infallible. (Notamment, d'après Laroche et Guilain dans la syphilis du névraxe et la méningite tuberculeuse : B. Institut Pasteur. 1920, n° 24).

Pour terminer cette étude des « précipitations », nous allons décrire deux réactions que nous avons eues sous les yeux au laboratoire : La réaction de Sachs et Georgi que notre excellent camarade Corazzini étudiait avec les sérums syphilitiques pour sa thèse inaugurale, et la réaction dite « au benjoin collaïdal » que nous avons pu personnellement expérimenter.

Réaction de Sachs et Georgi. — On se sert comme réactif d'extrait de cœur de bœuf : le cœur débité en fi-

nes lanières est pulvérisé au broyeur après dessiccation à l'étuve à 55°.

On place 0 gr. 5 de cette poudre dans 20 cm³ d'alcool à 95°, au bain marie pendant deux heures. On laisse reposer cet extrait brut pendant plusieurs jours. On l'étend alors avec de l'alcool et on l'additionne d'une solution alcoolique de cholestérine pure à 1 pour 100 dans les proportions suivantes : Extrait brut 100 gr., alcool 200 gr., solution de cholestérine, 13 c. c. 5.

Au moment de l'emploi on dilue encore très rapidement au 1/6° l'extrait cholestériné avec de l'eau physiologique. On obtient ainsi une émulsion opalescente.

La réaction s'exécute en ajoutant simplement à 1 cmc du sérum du malade dilué au cinquième, et inactivé, 0 cmc 5 d'extrait dilué.

On emploie comme témoins d'une part 1 cmc de sérum dilué additionné de 0 cmc 5 d'une dilution d'alcool à 95° au 1/6° dans l'eau physiologique (témoin pour le sérum), d'autre part 0 cmc 5 d'extrait dilué additionné de 1 cmc d'eau physiologique (témoin pour l'extrait).

On place ces tubes à l'étuve à 37°. Au bout de 24 et quelquefois de 48 heures on peut lire les résultats à la loupe : la réaction positive se caractérise par la présence de flocons clairs sur fond noir.

Cette réaction, avec laquelle Corazzini a trouvé 96 pour cent de résultats positifs chez des syphilitiques avérés, s'applique au liquide céphalo-rachidien avec une technique identique.

Réaction au benjoin colloïdal. — Cette réaction est basée sur la propriété de certains liquides CR, pathologi-

ques, contrairement aux liquides normaux, de précipiter une solution colloïdale de benjoin. D'après ses inventeurs (Guillain, Laroche et Lechelle) elle est plus sensible que la réaction à la gomme mastic et moins sujette aux causes d'erreur que la réaction de Lange.

On fait usage de deux solutions :

1° Une solution de chlorure de sodium chimiquement pur dans l'eau distillée, à 0,10 pour 1000.

2° Une solution contenant en suspension de la résine de benjoin, préparée de la façon suivante : On fait dissoudre 1 gr. de résine de benjoin dans 10 c. c. d'alcool absolu. On laisse cette dissolution s'effectuer durant 48 heures, on décante et on n'utilise que le liquide limpide ainsi obtenu ; on prélève 0 c. c. 3 de cette solution que l'on verse lentement dans 20 c. c. d'eau distillée, chauffée à 35° de façon à obtenir une suspension homogène. Cette dernière solution doit être fraîchement préparée.

Toute la verrerie qui servira à la réaction doit être d'une propreté absolue, lavée à l'acide chlorhydrique, rincée à l'eau distillée. Le liquide à examiner ne doit contenir aucune trace de sang accidentel.

La réaction s'effectue de la façon suivante :

Dans une série de tubes à hémolyse, on verse :

Dans le premier tube, 0 c. c. 25 de la solution de NaCl à 0,1 pour 100.

Dans le 2° tube, 0 c. c. 50 de la solution de Na Cl à 0,1 pour 100.

Dans le 3° tube 1 c. c. 50 de la solution de Na Cl à 0,1 pour 100.

Puis dans chacun des autres tubes, 1 c. c. de cette même solution saline.

On ajoute ensuite en brassant soigneusement le mélange :

Dans le 1^{er} tube 0 c. c. 75 du liquide CR à étudier.

Dans le 2^e tube 0 c. c. 50 du liquide CR à étudier.

Dans le 3^e tube 0 c. c. 50 du liquide CR à étudier.

Puis on prélève dans ce troisième tube 1 c. c. de la solution qu'il renferme ; on reporte ce c. c. dans le 4^e tube. On brasse et on prend de ce tube 1 c. c. qu'on reporte dans le cinquième tube ; on opère ainsi jusqu'au tube 15, on rejette le c. c. prélevé dans ce tube sans le reporter dans le tube 16 qui servira ainsi de témoin.

Dans les tubes successifs on a ainsi des dilutions de liquide CR de 1/4, 1/8 et jusqu'à 1/16384. On verse enfin dans chacun des tubes 1 c. c. de la suspension de benjoin et on laisse la réaction s'effectuer à la température du laboratoire. La lecture peut être faite 6 à 12 heures après : dans les tubes positifs, la précipitation du benjoin est absolue, le liquide complètement clarifié ; dans les tubes négatifs l'aspect trouble subsiste.

Un liquide CR normal tantôt ne donne aucune précipitation, tantôt en donne une légère dans les tubes 6 et 7. Si au contraire le liquide CR est pathologique, la précipitation est complète dans un certain nombre de tubes dont l'emplacement dans la série est variable suivant la maladie causale.

Résultats

Liquide normal. — Albumine, 0 gr. 16. — Réaction au benjoin négative.

5966 23 décembre 1920. — Hémiplégie g. syphilitique. Albumine, 0,66. Réaction au benjoin positive dans les tubes 1 à 8.

6818 27 décembre. — Pneumonie et réaction méningée. Albumine : traces. R. au benjoin positive de 4 à 10.

6869 29 décembre. — Méningite aiguë. Albumine, 0,66. R. au benjoin positive de 3 à 7.

6911 4 janvier 1921. — Maladie de Parkinson. Albumine, 0,40. Réaction au benjoin négative.

7125 18 janvier. — Ancienne hémiparésie d. Albumine normale. R. au benjoin négative.

APERÇU GENERAL

Ainsi des procédés d'investigation chimique, biologique, physico-chimique (précipitations) nous apportent de divers côtés de nombreux documents dans l'expertise du liquide CR. Leur nombre ne démontre pas leur faiblesse, mais la complexité du problème. Cette « Biopsie du système nerveux » comme nous le disions en débutant, acquiert de plus en plus d'importance en clinique. Mais pour avoir toute sa valeur, cette expertise doit être complète : de même qu'une recherche isolée ne prouve rien, de même des recherches incomplètes peuvent perdre toute certitude, car l'examen négligé peut justement être le plus important et le plus caractéristique.

Ce n'est pas à dire qu'il faille toujours et dans tous les cas recourir à toutes ces explorations. Un seul examen, le bactériologique par exemple, peut souvent fournir la certitude absolue. Mais la nature de l'affection devient parfois imprécise et difficile à discriminer. C'est alors que nous serons heureux d'avoir à notre disposition cette richesse de ressources.

L'examen bactériologique ne résout pas toutes les questions. L'examen cytologique enferme dans deux formules — polynucléose et lymphocytose — toute une gamme

variée d'affections diverses, à évolution maligne ou bénigne.

La polynucléose ne signifie pas toujours réaction aiguë septique. Nous connaissons bien maintenant grâce à Widal, les liquides puriformes aseptiques. Mais avant de les admettre, il sera peut-être sage de vérifier que le liquide CR ne contient aucun anticorps bactérien en l'éprouvant au moyen de la déviation du complément par diverses souches microbiennes (méningocoque, pneumocoque, bacille de Pfeiffer, etc.).

D'ailleurs, il est souvent prudent de vérifier par cette même réaction que le germe microbien décelé dans le liquide CR n'est pas une souillure qui n'a provoqué aucune réaction de défense organique.

La lymphocytose se rencontre dans de nombreuses affections (syphilis, tuberculose, grippe, oreillons, paludisme, encéphalite léthargique, poliomyélite aiguë, saturnisme). L'examen chimique pourra déjà nous permettre une première discrimination. Mais comme il faut réunir un épais faisceau de preuves, nous serons souvent obligé de recourir aux réactions dites biologiques. Nous obtiendrons ainsi des précisions de diagnostic et même de pronostic. Le méningisme ainsi pourra trouver son explication naturelle : la déviation du complément, quand elle utilise l'antigène ou l'anticorps correspondant ne peut elle pas être un moyen exact de déterminer la nature d'une méningite, d'une tumeur, d'un kyste hydatique, d'un abcès ? Quand elle met en évidence l'anticorps, ne permet elle pas de supposer que l'organisme réagit et se défend ?

Poser ces questions c'est évidemment en l'état actuel les résoudre. Nos modestes résultats tendent à ce but.

Nous estimons enfin que plus tard, quand les nouvelles réactions physico-chimiques dont nous avons pu apprécier la précision mathématique et la facilité d'exécution seront mieux connues et auront réuni à leur actif une casuistique suffisante pour fixer leur valeur, le clinicien sera grâce à elles en possession de méthodes excellentes pour confirmer son diagnostic.

CONCLUSIONS

I. — L'exploration du liquide céphalo-rachidien a acquis en clinique une importance de premier ordre tant au point de vue du diagnostic que du pronostic.

II. — A côté des examens cytologiques et bactériologiques prépondérants, les examens chimiques, biologiques et physico-chimiques doivent prendre une place importante.

III. — Toute expertise complète d'un liquide céphalo-rachidien doit satisfaire aux conditions suivantes :

- 1° Réaction d'orientation au permanganate ;
- 2° Numération à la cellule nageotte et formule cytologique ;
- 3° Examen bactériologique (coloration, culture, isolement, identification, inoculation) ;
- 4° Examen chimique : Dosage de l'albumine, du sucre, des chlorures, de l'urée. Recherche de substances chimiques inaccoutumées dans le liquide (globulines en excès, alcool) ;
- 5° Recherche au moyen de la déviation du complément de tous les antigènes ou anticorps (biologiques, microbiens, chimiques) dont on peut soupçonner l'existence. Syphilis bien entendu ;

6° Accessoirement et pour confirmer les recherches précédentes : Réactions de précipitation.

IV. — De même qu'on peut décrire des méningites chimiques où on ne trouve qu'une altération de la constitution chimique du liquide CR, de même on est en droit de décrire des méningites biologiques et toxiques où on ne peut déceler par des procédés spéciaux que des modifications biologiques (physico-chimiques) du liquide CR.

V. — Grâce à la découverte d'antigènes ou d'anticorps tuberculeux, certaines épilepsies essentielles peuvent être rattachées à une imprégnation tuberculineuse du système nerveux.

VI. — L'alcool peut être caractérisé dans le liquide CR non seulement chimiquement, mais encore biologiquement.

VII. — Les réactions biologiques (physico-chimiques) permettent de retrouver l'étiologie de séquelles nerveuses (lésions organiques, psychoses).

VU :

Le Président de la thèse,
TEISSIER.

VU :

Le Doyen,

J. LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 5 Février 1921.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université

Pour le Recteur et par délégation,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

JOSSERAND.

BIBLIOGRAPHIE

- Anglada. — Le diagnostic par la ponction lombaire.
- Propriétés physiques, chimiques et biochimiques du liquide CR. (*Gaz. Hôpitaux*, 1910, n° 36).
- Arloing et Courmont. — Séro-diagnostic de la tuberculose. (Académie des Sciences, mais 1898).
- Achard. — Examen du liquide CR (*Gaz. Médic. et Chir.*, Juillet 1901).
- Bridoux. — Réactions méningées.
- Ballet. — La ponction lombaire. (*Jour. des Praticiens* n° 246).
- Bablinsky et Nageotte. — Contribution à l'étude du cyto-diagnostic du liquide CR. (*S. Médic. Hôpitaux*, 1901).
- Bordet et Gengou. — Sur l'existence des substances sensibilisantes dans la plupart des sérums antimicrobiens. (*Annales Inst. Pasteur*, mai 1901).
- Biot. — Recherche des antigènes et des anticorps tuberculeux... (Travail du laboratoire du Prof. Teissier. Poinat, 1914).
- Baudouin et Français. — Réaction de Noguchi. (*Revue Neurolog.*, mai 1910).
- Boez. — Réaction de fixation dans la tuberculose. (*P. Médicale*, 1919, n° 54).

- Brandeis et Mongour. — Valeur comparée de l'albumo-diagnostic et du cyto-diagnostic du liquide CR. (Soc. Méd. et Chir., Bordeaux, 22 avril 1906).
- Buck (de). — La ponction lombaire. *IJ. de Neurologie*, 1905, n° 10).
- Pathogénie et diagnostic de l'épilepsie. (*Bulletin Soc. Médecine mentale Belge*, 1905, p. 51-100).
- Clemenceau. — « Glycométrie du liquide CR. (Thèse, Paris, 1906).
- Charrier. — « Anticorps syphilitiques dans le liquide CR ». (Thèse, Paris 1907).
- Cohen. — La réaction de fixation pour le diagnostic de la méningite cérébro-spinale. (*Presse Médicale*, 1909, n° 89).
- Calmette et Massol. — Sur la fonction antigène des tuberculines. (Soc. Biologie, octobre 1911).
- Dirksen. — « Composition chimique du liquide CR. » (Thèse, Paris, 1901).
- Dopter. — Le liquide CR dans le coup de chaleur. (Soc. Méd. Hôp., n° 1396).
- Demol. — Recherche des globulines dans le liquide CR. (*Presse Médicale*, 22 juin 1916).
- Ducrot. — « Rôle sécrétoire du liquide CR par les plexus choroïdes ». (Thèse, Bordeaux, 1905).
- A. Delille. — « Antigènes, anticorps, déviation du complément ». (Masson, 1910).
- « Technique du diagnostic par la méthode de déviation du complément ». (Masson, 1911).
- La déviation du complément à la tuberculine. (Soc. de Biologie, mais 1909).
- Donath. — Valeur diagnostique de la ponction lombaire. (*Wiener Med. Woch.*, 1903, n° 19).

- Eskuchen. — Die Lumbalpunktion. (Berlin, 1919).
- Eicke. — Die Goldreaktion im Liquor cerebrospinalis. (*Munch. Med. Woch.*, 1913, n° 49).
- Fourniat. — Composés acétoniques du liquide CR. (*Soc. Biol.*, 1914, n° 7).
- Grynfeltt. — Histophysiologie des plexus choroïdes. (*Revue Médico thérapeut.*, avril 1914).
- Horbatsky. — Recherches sur la circulation du liquide CR. (*Presse Méd.*, 1920, n° 26).
- Hammer. — Die Komplementsbindungsreaktion bei tuberculose. (*Munch. Med. Woch.* LIX, 1912).
- Kafka. — *Deutsche Med. Wochenschr*, 1917, n° 5 ; 1915, n° 40).
- Laroche, Guillaïn et Léchelle. — Réaction de précipitation du benjoin colloïdal avec les liquides CR pathologiques. (*Soc. Biologie*, 1920, n° 25).
- Lochelongue. — « Le liquide CR et ses anomalies ». (Maloine, 1920).
- Lorot. — « Le liquide CR pathologique ». (Thèse, Paris, 1904).
- Marie (P.-L.). — Les nouvelles méthodes de précipitation. (*Presse Médicale*, 1920, n° 55).
- Marmorek. — Diagnostic de la tuberculose par la déviation du complément. (*Presse Médicale*, 6 janvier 1909).
- Mathieu. — « Etude de la ponction lombaire dans divers processus méningés. » (Thèse, Lyon, 1904).
- Morand. — Contribution à l'étude des méningites tuberculeuses chez l'adulte. » (Thèse, Lyon, 1919).
- Mestrezat. — Le Liquide CR normal et pathologique.
- Mongour. — Les suites de la ponction lombaire. (*Soc. Biologie*, n° 1561).

Münchener Medizinische Wochenschrift. (1896, nos 8 et 9 ; 1898, n° 6 ; 1907, n° 41 ; 1909, n° 44 ; 1910, n° 1 ; 1912, nos 6 et 59 ; 1915, nos 29 et 40 ; 1913, n° 49 ; 1920, nos 17 et 48.)

Nobécourt. — Les chlorures du liquide CR dans les états pathologiques. (*Archives Gén. de Méd.*, n° 3018).

Neurolog. Zentralblat, 1910, page 915. Réaction de Pandy.

Nattan. — Nouveaux procédés de diagnostic par la tuberculine (*Pr. Méd.*, 13 avril 1904).

Nonne. — Réaction de Nonne. (*Munch. Med. Woch.*, 15 oct. 1907).

Quincke. — Die Lumbalpunktion. (*Berliner Klin. Woch.*, 1891 n° 38 ; 1895, n° 41).

Robert. — « La ponction lombaire. » (Thèse, Bordeaux, 1901).

Sachs et Georgi. — *Munch Med. Woch.*, 1919, n° 16, 1920, n° 3. (Communic.)

Siemerling. — Valeur de l'examen du liquide CR dans les maladies nerveuses. (*Berliner Klin. Woch.*, 23 mai, 1904).

Sepulveda. — Le liquide CR. (Maloine 1921).

Sicard. — Perméabilité méningée. (C.-R. Soc. Biologie, 1902, p. 1356).

— Société Médicale des Hôpitaux, 7 nov. 1902 ; 29 août 1904.

Teissier. — Sur une conception nouvelle des causes et du mécanisme de la tuberculisation du rein, basée sur la pratique systématique de la réaction de fixation. (*Journal de Médecine de Lyon*, 1920, n° 1).

Vernes. — Qu'est la séro-réaction de la syphilis ? (*Presse Médicale*, 1917, n° 69).

Voisin. — Thèse, Bordeaux, 1902.

— Le liquide CR dans l'épilepsie. (Soc. Méd. des Hôpitaux, 18 mars 1910).

Vincent. — Les anticorps dans le liquide des méningites tuberculeuses. (C.-R. Soc. Biologie, 5 juin 1909).

Wolff. — « Le diagnostic tiré de la ponction lombaire ». (Thèse, Paris, 1901).

TABLE DES MATIÈRES

PREFACE	7
PREMIÈRE PARTIE	
Chapitre Premier. — Historique.....	9
Chapitre II. — Anatomie et physiologie.....	13
DEUXIÈME PARTIE. — Recherches chimiques.....	17
Chapitre Premier. — Composition du liquide normal	17
Chapitre II. — Variations de composition du liquide pathologique	29
Chapitre III. — Observations.....	29
TROISIÈME PARTIE. — Biologie.....	34
Chapitre premier. — La déviation du complément..	35
Chapitre II. — Applications au liquide CR	38
QUATRIÈME PARTIE. — Réactions physico-chimiques.	53
APERÇU GENERAL	65
CONCLUSIONS	68
BIBLIOGRAPHIE	71
